



(51) Clasificación Internacional de Patentes <sup>6</sup> : <b>A61K 9/107, 31/19, 31/57</b>		<b>A1</b>	(11) Número de publicación internacional: <b>WO 99/16424</b>
			(43) Fecha de publicación internacional: 8 de Abril de 1999 (08.04.99)
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/ES97/00238</p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: 30 de Septiembre de 1997 (30.09.97)</p> <p>(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): INDUSTRIAL FARMACEUTICA Y DE ESPECIALIDADES, S.A. [ES/ES]; María de Molina, 37-8ª, E-28006 Madrid (ES).</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (sólo US): PALACIOS PELAEZ, Ricardo [ES/ES]; María de Molina, 37-8ª planta, E-28006 Madrid (ES). RUIZ-BRAVO LOPEZ, Carlos [ES/ES]; María de Molina, 37-8ª planta, E-28006 Madrid (ES).</p> <p>(74) Mandatario: UNGRIA LOPEZ, Javier; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).</p>		<p>(81) Estados designados: AU, BR, CA, CN, JP, MX, NO, US, Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publicada</b> Con informe de búsqueda internacional.</p>	
<p>(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY PHARMACEUTICAL FORMULATION</p> <p>(54) Título: FORMULACION FARMACEUTICA ANTIINFLAMATORIA</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Pharmaceutical formulation comprising a eutomer of at least one anti-inflammatory, chiral and hydro-insoluble active principle having a physiologically acceptable pH in the form of a nano-emulsion. The nano-emulsion contains from 3 to 50 % by weight of a pharmaceutically acceptable organic solvent which is non miscible in water and has an apolar and non-ionic character and forms the internal phase of the nano-emulsion; from 5 to 45 % by weight of a pharmaceutically acceptable non-ionic surfactant; from 5 to 30 % by weight of a pharmaceutically acceptable non-ionic co-surfactant agent; from 5 to 87 % by weight of water or of a pharmaceutically acceptable buffer solution; as active ingredient, from 0.01 to 1.0 % by weight of a eutomer of at least one anti-inflammatory-chiral and hydro-insoluble principle; from 0 to 6.5 % of at least one pharmaceutically acceptable complementary excipient. The active ingredient is vehicled in molecular solution in the organic solvent.</p> <p>(57) Resumen</p> <p>Formulación farmacéutica que contiene un eutómero de al menos un principio activo antiinflamatorio, quiral e hidroinsoluble, con un pH fisiológicamente aceptable, en forma de nanoemulsión. La nanoemulsión contiene 3 a 50 % en peso de un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable, no miscible en agua, de carácter apolar y no-iónico que constituye la fase interna de la nanoemulsión; 5 a 45 % en peso de un agente surfactante no-iónico farmacéuticamente aceptable; 5 a 30 % en peso de un agente co-surfactante no-iónico farmacéuticamente aceptable; 5 a 87 % en peso de agua o de una solución tampón farmacéuticamente aceptable; como ingrediente activo, 0,01 a 1,0 % en peso de un eutómero de al menos un principio antiinflamatorio, quiral e hidroinsoluble; 0 a 6,5 % de al menos un excipiente complementario farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo está vehiculado en disolución molecular en el solvente orgánico.</p>			

# **UNICAMENTE PARA INFORMACION**

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Malí	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	México	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelandia	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ANTIINFLAMATORIA****OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica antiinflamatoria en forma de nanoemulsión, en la que el principio activo antiinflamatorio es el eutómero de un compuesto quiral, racémico y sustancialmente hidróinsoluble, y está vehiculado en disolución molecular en un solvente orgánico. La nanoemulsión contiene, además del solvente orgánico, un agente surfactante no-iónico, un agente co-surfactante no-iónico, agua o una solución tampón y, opcionalmente, al menos un excipiente orgánico.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los fármacos de actividad antiinflamatoria pueden clasificarse según el fenómeno inflamatorio contra el que se dirigen, en dos formas de actuación farmacológica claramente definidas, a saber

- los que se aplican contra las inflamaciones causadas por patologías internas, como puede ser ,por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, gota, cólico renal, inflamación post-operatoria y post-traumática, dismenorrea, etc; y
- los que se aplican contra las inflamaciones localizadas en órganos y tejidos accesibles desde el exterior, tales como, por ejemplo, hiperreactividad bronquial, rinitis, dermatitis, conjuntivitis, otitis, vaginitis, coloproctitis, estomatitis, laringitis etc.

En el caso de las inflamaciones causadas por patología interna, el tratamiento ha de ser necesariamente aplicado a nivel sistémico, especialmente mediante de fármacos glucocorticóides ("GCCs") o antiinflamatorios no esteroídicos ("AINEs"), administrados bien parenteralmente, bien por vía oral, o en forma de supositorios para absorción por las venas hemorroidales.

Un serio problema de los tratamientos sistémicos

antiinflamatorios es la dificultad en evitar que la actividad antiflogística de los fármacos administrados no se ejerza fuera de los órganos diana. Por ello, los fármacos convencionales no presentan índices terapéuticos totalmente satisfactorios en todos los casos, ya que, si bien tales fármacos presentan una actividad y potencia antiinflamatorias altas, ejercen sus efectos también a nivel general sistémico y, en consecuencia, con gran frecuencia resultan excesivamente tóxicos y con efectos secundarios adversos.

10 Dos de los principios activos convencionales empleados como fármacos antiinflamatorios son por ejemplo la Budesonida y el Ibuprofeno.

La Budesonida, de nombre químico 16 $\alpha$ -17 $\alpha$ -butilideno-dioxi-11 $\beta$ , 21-dihidroxipregna 1,4-dieno-3,20 diona, tiene un peso molecular de 430,55, siendo su composición molecular de C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>; su centro quiral principal está localizado en el átomo C nº 22, de manera que, sin tratar, comprende dos isómeros, los epímeros R y S, estando presentes dichos epímeros al 50% en la mezcla racémica de la Budesonida (ES-A-414673). Ninguno de los dos isómeros es soluble en agua.

Los dos epímeros presentan características biológicas muy diferentes. Así, mientras que el epímero R muestra una mayor afinidad de unión a los receptores de la inflamación, el epímero S muestra un primer paso de metabolización por el hígado más prolongado y débil así como un menor volumen de distribución tisular (BUDESONIDE, Clinical Experience in Asthma and Rhinitis; ADIS Press International Limited; Manchester, 1988; Clisold S.P.: Pharmacology of Budesonide, p. 3-4; Anderson P. et al. "In vitro biotransformation of glucocorticoids in liver and skin homogenate fraction from man, rat and hairless mouse; J.Steroid Biochem., vol. 16, p. 787, 1982 Pergamon Press Ltd.; Dahlber et al.: Correlation between chemical structure, receptor binding and biological activity of some novel,

highly active, 16, 17 -acetal-substituted glucocorticoids; Molecular Pharmacology, 25:70-78, 1984; EP-A-569369). Este reparto de las características supone que el epímero R es de 2 a 3 veces más potente en actividad antiinflamatoria que el epímero S. Por otra parte, el hecho de que el epímero R sea metabolizado por el hígado casi dos veces más rápidamente que el epímero S, supone una reducción muy notable en la cuantificación de efectos secundarios adversos sistémicos. Esto hace que el epímero R de la Budesonida sea un agente farmacológico de extraordinarias posibilidades terapéuticas frente a los procesos inflamatorios tópicos.

Por otra parte, el Ibuprofeno, cuyos nombres químicos son ácido benzenoacético,  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil), (+) ; ácido (+)-p-isaobutilhidratrópico; ácido (+)-2-(p-isobutilfenil)propiónico, tiene un peso molecular de 206,28; siendo su composición molecular de  $C_{13}H_{18}O_2$ . Su molécula presenta un centro quiral, de manera que, sin tratar, el racémico comprende dos isómeros, los epímeros R y S, al 50%, ambos insolubles en agua. Si bien la mezcla racémica del Ibuprofeno es uno de los AINEs más empleados en farmacología, la actividad antiinflamatoria, determinada por inhibición de la ciclooxigenasa, reside casi exclusivamente en el enantiómero S. Así, los estudios farmacocinéticos realizados con los dos enantiómeros y la mezcla racémica, han revelado que los epímeros administrados oral y aisladamente alcanzan la  $C_{max}$  antes que el racémico. Por otra parte, se conoce la producción de una bioinversión sistemática del epímero R en el epímero S, pero no al revés, en una determinada tasa.

Sin embargo, ninguna de las formulaciones convencionales a base de principios antiinflamatorios, como por ejemplo la Budesonida o el Ibuprofeno, ha alcanzado las condiciones necesarias para, por una parte, aprovechar la gran potencia antiinflamatoria de estos principios activos en su aplicación tópica a nivel exclusivamente local y, por

otra, presentar una capacidad tóxica sistémica prácticamente despreciable.

Por otra parte, en las últimas décadas se han desarrollado microemulsiones y nanoemulsiones que contienen  
5 compuestos farmacéuticamente activos, tales como antibióticos, AINEs, GCCs y/o combinaciones de los mismos.

Las nanoemulsiones son sistemas líquidos cuaternarios, newtonianos, macroscópicamente monofásicos, isotrópicos y termodinámicamente estables. Presentan una  
10 viscosidad baja y son ópticamente transparentes, siendo el diámetro de sus "nanogotículas" inferior a 10 nm.

Las nanoemulsiones se preparan generalmente a partir de dos fases, a saber una fase oleosa con un surfactante y una fase acuosa con un co-surfactante, que se  
15 emulsionan espontáneamente por simple agitación a temperatura ambiente, obteniéndose primero una microemulsión con "microgotículas de diámetros comprendidos entre 10 y 200 nm,"

Para formar las nanoemulsiones, básicamente existen tres caminos en sí conocidos, a saber: sonicación  
20 ultrasónica de la masa emulsionada en agitación, o en base a la especial naturaleza de las cadenas hidrocarbonadas de los ésteres empleados en la fase oleosa y en el surfactante, así como la relación entre los valores HLB (=Hydrophile-Lipophile Balance) del surfactante y del cosurfactante, cuyo valor  
25 óptimo para conseguir nanoemulsiones es el de HLB surfactante : HLB cosurfactante = 14:10.

Swarbrick (Solubilized Systems in Pharmacy, J. Pharmaceutical Sciences , vol. 54, nº 9, septiembre 1965) hace una recopilación de informaciones relativas a diversos  
30 factores relacionados con microemulsiones.

El documento EP-A-0171084 describe microemulsiones del tipo aceite en agua, que comprenden partículas oleosas o grasas con un tamaño medio de partícula de 0,1 a 1 micras, que contienen un agente antiinflamatorio,  
35 éster del ácido 4-bifenilacético, y que permiten aprovechar

las actividades antiinflamatoria, analgésica y antipiréticas del ácido 4-bifenilacético y evitar las ulceraciones o hemorragias de los órganos digestivos que este compuesto causaba cuando se administraba oral o parenteralmente.

5 El documento EP-A-0480690 describe microemulsiones del tipo aceite en agua para un antiinflamatorio, tepoxalina cuyas gotículas presentan ~~tamaños~~ entre 0,0005 a 0,5 micras, para aplicaciones oftálmicas tópicas.

10 El documento WO-A- 94/05298 describe microemulsiones para administración oftálmica del tipo aceite en agua, cuyas gotículas preferentemente presentan tamaños entre 0.1 y 0,3 micras que contienen, por ejemplo betaxolol, adrapolol o indometacina.

15 ~~El documento WO-A- 91/18669 describe~~ microemulsiones del tipo aceite en agua, con un tamaño de ~~partícula~~ preferentemente de 30 a 70 nm, que comprende por ejemplo Ibuprofeno como ingrediente activo.

20 Los fármacos antiinflamatorios básicamente ejercen su acción interfiriendo en los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio. Para ello, han de ligarse a los receptores específicos dentro las células diana, lo cual implica la penetración de la molécula antiinflamatoria en el citoplasma celular. Generalmente, dichas células diana están  
25 integradas por aquellas células pertenecientes al tejido o al órgano que ha sufrido la injuria, o a los endotelios vasculares del área afectada (granulocitos, linfocitos, monocitos/macrófagos). La acción antiinflamatoria de los fármacos eutómeros consiste en la inhibición de la síntesis  
30 de prostanoïdes (prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos) originados en la metabolización del ácido araquidónico vía acción de la ciclooxigenasa y también de los leucotrienos (metabolitos asimismo del ácido araquidónico por acción de la fosfolipasa). Estos mecanismos se desarrollan en  
35 el interior de las células diana. Otra vía de acción

antiinflamatoria consiste en interferir en la producción de citoquinas (factor activador de las plaquetas, PAF; factor de necrosis tumoral, TNF; interleuquinas, IL) producidas por las células inflamatorias endoteliales (neutrófilos, monocitos y, más tarde, linfocitos).

La desventaja de las microemulsiones que contienen principios activos de actividad antiinflamatoria consiste básicamente en que el tamaño de sus gotículas es excesivamente grande como para que sean absorbidas por pinocitosis, en cantidades suficientes, por las células de los órganos implicados, lo cual resulta, por una parte, en una insuficiente penetración del principio activo al interior de las células y, por otra, en la posibilidad de que cantidades sustanciales del principio activo sean absorbidos sistémicamente vía intercelular, resultando todo ello en efectos secundarios no deseados, en actividades reducidas del principio activo, y hasta en elevados niveles de toxicidad, resultantes en la imposibilidad de aprovechar plenamente la actividad potencial de los principios activos.

Con las formulaciones convencionales antiinflamatorias, el principio activo antiinflamatorio no ha podido dispensarse ni administrarse en solución molecular consistiendo dichas formulaciones líquidas en emulsiones turbias, no-transparentes, sedimentables, con tamaños de partículas altos(>100nm), lo cual resulta en sustanciales dificultades e incluso en la imposibilidad de que se produzca la pinocitosis en las células diana.

#### **OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención resuelve los inconvenientes del estado de la técnica mediante una nanoemulsión con un pH entre 5 y 7, que contiene 15 a 50 % en peso de un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable no-miscible en agua de carácter apolar y no-iónico que constituye la fase interna de la nanoemulsión; 10 a 45% en peso de un agente surfactante no-iónico farmacéuticamente

aceptable; 5 a 30 % en peso de un agente co-surfactante no-iónico farmacéuticamente aceptable; 5 a 40% en peso de agua o de una solución tampón farmacéuticamente aceptable; como ingrediente activo, 0,01 a 1,0 % en peso de un eutómero de, al menos, un principio activo antiinflamatorio quirral, y sustancialmente hidroinsoluble; 0 a 6,5% de, al menos, un excipiente complementario farmacéuticamente aceptable, estando necesariamente vehiculado el principio activo en disolución molecular en el solvente orgánico.

Mediante la vehiculización del principio activo en una nanoemulsión, se consigue una formulación farmacéutica que

- provoca y facilita los procesos de pinocitosis en las células diana permitiendo la disponibilidad cuantitativa y cualitativamente eficaz del principio activo en el citoplasma;
- evita la absorción sistémica del principio activo;
- presenta una alta estabilidad físico-química en base a la ausencia de fenómenos de coalescencia, rotura del equilibrio micelar, cambios en el tamaño de las nanogotículas, etc.;
- permite la posibilidad de incluir antioxidantes y agentes protectores del principio activo;
- permite aportar solución acuosa, isotónica, tamponada y de pH fisiológicamente compatible, no solamente por aporte hídrico de los tejidos inflamados, sino también para ocupar las vías intercelulares y los mecanismos iónicos de la absorción sistémica;
- presenta un coeficiente favorable de reparto del principio activo, entre su fase oleosa y la capa fosfolípida de la membrana celular.

La invención se basa en la consideración de que en el caso de las inflamaciones localizadas en órganos y tejidos accesibles desde el exterior, se posibilita un

tratamiento vectorizado al órgano diana, para eliminar la acción sistémica no deseada y, por tanto, reducir los efectos adversos a niveles no-significativos.

5 Dado que los mecanismos de los procesos de inflamación se producen en el interior de las células, es importante que el fármaco esté formulado y vehiculado de tal manera que quede dirigido a su punto de destino estimulando y permitiendo el ingreso por endo y pinocitosis en la célula diana.

10 El tamaño reducido de las nanogotículas que contienen la Budesonida y/o el Ibuprofeno, menor de 10 nm facilita la pinocitosis frente a las microgotículas, cuyo tamaño oscila sobre los 100 nm. Así, considerando que el diámetro medio del conjunto de las células endoteliales es de  
15 10 micras, lo cual implica que un neutrófilo o un monocito/macrófago (que posee un diámetro 100 veces mayor que el de una nanogotícula y 10 veces mayor que el de una microgotícula) presente posibilidades de pinocitosis sustancialmente mayores que en el primer caso. Por otro lado,  
20 estas posibilidades aumentan no sólo en razón de su tamaño, sino también por la mayor probabilidad estadística de contacto por la superior dispersión.

La interacción del eutómero del principio activo antiinflamatorio, quiral y sustancialmente hidrofóbico, y su presentación en las gotículas oleosas de la nanoemulsión,  
25 según la invención produce un índice terapéutico sustancial y sorprendentemente menor que el que cabría esperar a partir de los efectos sobre los índices terapéuticos que se producen convencionalmente al microemulsionarse las formas racémicas,  
30 los eutómeros o los distómeros de los mismos principios activos antiinflamatorios.

Así, en las nanoemulsiones de la presente invención, el cociente entre la Dosis Tóxica 50 (=LD 50) y la Dosis Eficaz 50, o índice Terapéutico del eutómero del  
35 principio activo antiinflamatorio, quiral y sustancialmente

hidroinsoluble, es sustancial y sorprendentemente menor que los correspondientes cocientes o índices terapéuticos de los racémicos, eutómeros y/o de los distómeros de los mismos principios activos antiinflamatorios en forma de  
5 microemulsión.

De ello, se deduce que se produce una interacción entre las ventajas de determinados eutómeros y su incorporación en nanogotículas.

Otra ventaja de las nanoemulsiones seegún la  
10 presente invención es que se mantienen estables incluso en condiciones adversas de almacenamiento, sin perder su eficacia terapéutica.

#### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una formulación  
15 farmacéutica antiinflamatoria que contiene como principio activo la forma eutomérica de un racémico antiinflamatorio, que presenta una Dosis Tóxica 50 del eutómero igual o menor que 1,2 veces la Dosis Tóxica del distómero y una Dosis Efectiva igual o mayor que 1,8 veces la Dosis Eficaz del  
20 distómero, cuya formulación presenta un pH fisiológicamente compatible, preferentemente entre 5 y 7, en forma de nanoemulsión que contiene

3 a 50% en peso de un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable no miscible en agua de carácter  
25 apolar y no-iónico que constituye la fase interna de la nanoemulsión;

5 a 45% en peso de un agente surfactante no-iónico farmacéuticamente aceptable;

5 a 30% en peso de un agente co-surfactante no-iónico farmacéuticamente aceptable;  
30

5 a 45% en peso de agua o de una solución tampón farmacéuticamente aceptable;

0,01 a 1,0% en peso de un eutómero de al menos un principio activo antiinflamatorio, quiral y  
35 sustancialmente hidroinsoluble;

0 a 6,5% de al menos un excipiente complementario;

en la que el principio activo está vehiculado en disolución molecular en el solvente orgánico.

5 El principio activo presente en la formulación es, por tanto, la forma eutomérica de un racémico antiinflamatorio que cumple la siguiente condición:

$$\frac{\text{Índice Terapéutico del eutómero}}{\text{Índice Terapéutico del distómero}} \leq \frac{1}{2,16}$$

10 definiéndose el índice Terapéutico como  $\frac{\text{Dosis Tóxica 50}}{\text{Dosis Eficaz 50}}$

20 El solvente orgánico es preferentemente al menos un ester de un ácido graso saturado de ocho o diez átomos de carbono, y del glicerol, o mezclas de los mismos, que se selecciona preferentemente entre ésteres del ácido caprílico u octanoico, ésteres del ácido cáprico o decanoico, o mezclas de dichos ésteres, tri-capril-caprato de glicerilo.

25 El agente surfactante está constituido preferentemente por mezclas de al menos un ester de un ácido graso saturado de ocho o diez átomos de carbono y de al menos un alcohol y preferentemente es una mezcla de un éster de ácido caprílico y éster de ácido cáprico con polietilenglicol y glicerol, o por caprilo-capratos de glicerilo y polietilenglicol 8.

30 El agente co-surfactante está constituido preferentemente por al menos un éster de un ácido graso insaturado de 16 a 20 átomos de carbono, y un alcohol, preferentemente al menos un dioleato de glicerilo, o al menos un nonoxinol.

35 El excipiente complementario es preferentemente

un antioxidante, preferentemente vitamina E, un mucoadhesivo, ácido láctico o mezclas de los mismos.

El mucoadhesivo es por ejemplo Polycarbophil ácido.

5 El excipiente complementario comprende preferentemente 0,3 a 2,5% de Polycarbophil ácido y Vitamina E, y 2 a 4% de ácido láctico, referido al peso total de la nanoemulsión .

10 En base a las formulaciones generales y preferentes anteriormente descritas, se consigue la posibilidad de vehicular los eutémeros de principios activos, como por ejemplo el epímero R de la Budesonida y el epímero S del Ibuprofeno, hidroinsolubles y quirales, así como eutémeros de otros principios activos antiinflamatorios  
15 quirales y sustancialmente hidroinsolubles, en una fase oleosa de gotículas menores de 10 nm, presentes en una nanoemulsión, que por su carácter lipófilo, su viscosidad superior a la del plasma, el tamaño y la dispersión de sus nanogotículas, y el carácter apolar no-iónico, presenta una  
20 afinidad especial a la cubierta fosfolipídica de las membranas de las células diana para excitar los mecanismos de pinocitosis, mientras que la fase acuosa de dicha nanoemulsión, al ser compatible en densidad, viscosidad, tonicidad y pH con el plasma sanguíneo, cubre las vías y  
25 posibilidades de absorción sistémica que el tejido inflamado permita.

Las nanoemulsiones según la invención son líquidos transparentes de comportamiento newtoniano, presentan un pH biológicamente compatible, preferentemente  
30 entre 5 y 7, y constituyen sistemas isotrópicos cuaternarios compuestos por una fase oleosa, una fase acuosa, un surfactante hidrófilo y un cosurfactante lipófilo. Su transparencia se debe a su nanoestructura, consistente fundamentalmente en nanogotículas inferiores a 10 nm  
35 suspendidas entre la masa molecular del surfactante y del

cosurfactante que se encuentran íntimamente mezclados. Los principios activos, como por ejemplo el epímero R de la Budesonida y el epímero S del Ibuprofeno, se encuentran en el interior de las nanogotículas de la fase interna oleosa.

5                   Preferentemente, las nanoemulsiones según la invención presentan una viscosidad entre 50 y 80 cPs y una densidad de 1,030 a 1,038.

                  Para la fase oleosa pueden emplearse por ejemplo mezclas de tricaprilatos y tricapratos de glicerilo, 10 comercializados por la firma GATTEFOSSÉ S.A. (Saint-Priest, Francia) bajo la denominación LABRAFAC LIPOFILO.

                  Como surfactantes no-iónicos, pueden emplearse por ejemplo caprilatos y capratos de PEG-8 y glicerilo, 15 comercializados por la firma GATTEFOSSÉ S.A. (Saint-Priest, Francia) bajo la denominación LABRASOL que tienen tendencia hidrófila y un HLB de 14. Otros surfactantes son los de la línea TWEEN <sup>TM</sup> como por ejemplo el TWEEN 80.

                  Como co-surfactantes pueden emplearse productos comercialmente accesibles tales como OLEPAL<sup>TM</sup> y Lauroglicol.

20                   Las nanoemulsiones pueden esterilizarse mediante métodos en sí convencionales, como por ejemplo mediante filtración a través de una membrana de 0,22 micras.

                  Para la administración nasal, las formulaciones según la invención comprenden, por ejemplo, aproximadamente

25                   0,2% de budesonida epímero R;  
                  23-27% de solvente orgánico;  
                  22-33% de agente surfactante;  
                  12-25% de agente co-surfactante;  
                  0,05% de Vitamina E;  
30                   solución tampón hasta 100%.

                  Para administración ótica, las formulaciones según la invención comprenden, por ejemplo, aproximadamente

35                   0,2% de Budesonida epímero R; o  
                  0,5% de Ibuprofeno epímero S;

5                   38-45% de solvente orgánico;  
                  20% de agente surfactante;  
                  20% de agente co-surfactante;  
                  0,05% de Vitamina E;  
                  solución tampón hasta 100%.

                  Para administración tópica en la piel, las  
formulaciones de la invención comprenden, por ejemplo,  
aproximadamente

10                   0,02-0,6% de Budesonida epímero R; o  
                  0,5% de Ibuprofeno epímero S;  
                  3,0-32% de solvente orgánico;  
                  26-42% de agente surfactante;  
                  14-16% de agente co-surfactante;  
15                   0,05% de Vitamina E;  
                  2,0% de ácido láctico;  
                  solución tampón hasta 100%.

20                   Para administración como colirio, las  
formulaciones según la invención comprenden, por ejemplo,  
aproximadamente

                  0,075% de Budesonida epímero R;  
                  18-27% de solvente orgánico;  
                  20-30% de agente surfactante;  
25                   19-26% de agente co-surfactante;  
                  1% de policarbofil ácido;  
                  0,05% de Vitamina E;  
                  solución tampón hasta 100%;

30                   Para administración como enema, las  
formulaciones de la invención comprenden, por ejemplo,  
aproximadamente

                  0,002% de Budesonida epímero R;  
                  4-26% de solvente orgánico;  
35                   30-40% de agente surfactante;

14-21% de agente co-surfactante;  
0,3% de policarbofil ácido;  
0,05% de Vitamina E;  
solución tampón hasta 100%.

- 5 Los porcentajes de los diversos componentes de las formulaciones anteriormente descritas lógicamente pueden variar en función de la aplicación específica que se desea realizar.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

- 10 A continuación, se describirá la invención en base a varios ejemplos.

**EJEMPLO 1:** Se preparan diversas nanoemulsiones en un equipo de material inoxidable, en sí convencional, compuesto por un primer y un segundo reactor, conectados entre sí y provistos  
15 respectivamente de

- un agitador de áncora lento (50-80 rpm)
- un serpentín de calaefacción-refrigeración
- una protección del eje del agitador mediante un tubo concéntrico exterior para evitar la  
20 formación de un cono de arrastre por la agitación
- un sistema de carga y descarga de líquidos mediante bombeo en circuito cerrado.

estando dotado el primer reactor además de una toma de vacío y control de vacío para desgasificar líquidos.  
25

En la preparación de las nanoemulsiones, se siguió el siguiente proceso en sí convencional:

- 1.- Se introduce el 80% del surfactante en el primer reactor y se calienta a 30°C.
- 30 2.- Se introduce en el primer reactor, una disolución del antioxidante en el 20% restante del cosurfactante.
- 3.- Se añade la fase oleosa al primer reactor y se mantiene la mezcla resultante en agitación lenta y a una  
35 temperatura de 30°C hasta solución total, evitándose, en caso

necesario, la formación de espuma utilizando vacío.

4.- Se repite la misma operación con el cosurfactante.

5 5.- En el segundo reactor, se prepara y controla la fase acuosa tamponada con los excipientes hidrosolubles incorporados.

6.- Manteniendo la agitación y termostando la solución contenida en el primer reactor a 30°C, se introduce un vástago sonicador de ultrasonidos de alta potencia, hasta  
10 una profundidad de 20 cm.

7.- Se conecta la sonicación y se refrigera para mantener la temperatura de 30°C en el primer reactor.

8.- Se añade, mediante bombeo y tubo dirigido, la solución tampón sobre el vástago sonicador sumergido,  
15 mantendiéndose la agitación.

9.- Cuando el líquido en el reactor se presenta totalmente transparente, se considera terminada la preparación de la nanoemulsión y se aplica vacío para desgasificar y eliminar espuma.

20 10.- Para la toma de muestras para control de calidad, se deja en reposo la nanoemulsión durante 18-20 horas.

**EJEMPLO 2:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó  
25 una nanoemulsión para aplicación como loción dérmica de las siguientes características:

	Budesonida Epímero R	0,025%
	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	5,000%
30	alfa-Tocoferol	0,050%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8 (Labrasol)	39,210%
	Oleato de PEG-300 (Olepal)	16,710%
35	Tampón fosfato pH 5,3	39,925%

pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)
Viscosidad	60,3 cPs ( $\pm$ 1%)

**EJEMPLO 3:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como loción dérmica de las siguientes características:

5	Ibuprofen Epímero S	0,500%
	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	5,000%
10	alfa-Tocoferol	0,050%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8 (Labrasol)	39,290%
	Oleato de PEG-300 (Olepal)	15,710%
15	Tampón fosfato pH 5,3	39,450%
	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)
	Viscosidad	60,3 cPs ( $\pm$ 1%)

**EJEMPLO 4:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación para nebulización nasal de las siguientes características:

20	Budesonida Epímero R	0,20%
	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	25,00%
25	alfa-Tocoferol	0,05%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8 (Labrasol)	25,00%
	Oleato de PEG-300 (Olepal)	22,00%
30	Tampón fosfato pH 5,3	27,75%
	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)

**EJEMPLO 5:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como gotas óticas de las siguientes características:

	Budesonida Epímero R	0,20%
	Tricapril-caprato de glicerilo	
	(Labrafac Lipófilo)	40,00%
	alfa-Tocoferol	0,05%
5	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8	
	(Labrasol)	20,00%
	Oleato de PEG-300	
	(Olepal)	20,00%
	Tampón fosfato pH 5,3	19,75%
10	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)

**EJEMPLO 6:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como gotas óticas de las siguientes características:

15	Ibuprofeno Epímero S	0,50%
	Tricapril-caprato de glicerilo	
	(Labrafac Lipófilo)	42,00%
	alfa-Tocoferol	0,05%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8	
20	(Labrasol)	20,00%
	Oleato de PEG-300	
	(Olepal)	20,00%
	Tampón fosfato pH 5,3	17,45%
	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)

25

**EJEMPLO 7:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como colirio de las siguientes características:

	Budesonida Epímero R	0,075%
30	Tricapril-caprato de glicerilo	
	(Labrafac Lipófilo)	26,00%
	alfa-Tocoferol	0,050%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8	
	(Labrasol)	22,000%
35	Oleato de PEG-300	

	(Olepal)	20,000%
	Policarbophil ácido	1,000%
	Tampón fosfato pH 5,3	31,875%
	pH	7,4 ( $\pm$ 0,4)

5

**EJEMPLO 8:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como enema de las siguientes características:

	Budesonida Epímero R	0,002%
10	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	5,000%
	alfa-Tocoferol	0,050%
	Capril-caprato de glicerilo y de PEG-8 (Labrasol)	39,290%
15	Oleato de PEG-300 (Olepal)	15,710%
	Policarbophil ácido	0,300%
	Tampón fosfato pH 5,3	39,648%
	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)
20	Viscosidad	60,3 cPs ( $\pm$ 1%)

**EJEMPLO 9:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como loción dérmica de las siguientes características:

25	Budesonida Epímero R	0,025%
	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	10,000%
	alfa-Tocoferol	0,050%
	Tween 80	20,000%
30	Oleato de PEG-300 (Olepal)	40,000%
	Lauroglicol	20,000%
	Tampón fosfato pH 5,3	9,925%
	pH	5,2 ( $\pm$ 0,2)
35	Viscosidad	60,3 cPs ( $\pm$ 1%)

**EJEMPLO 10:** Siguiéndose el proceso del ejemplo 1, se preparó una nanoemulsión para aplicación como enema de las siguientes características:

5	Budesonida Epímero R	0,002%
	Tricapril-caprato de glicerilo (Labrafac Lipófilo)	10,000%
	alfa-Tocoferol	0,050%
	Tween 80	20,000%
10	Oleato de PEG-300 (Olepal)	40,000%
	Laurogliol	20,000%
	Tampón fosfato pH 5,3	9,948%
	pH	5,2 ( $\pm 0,2$ )
15	Viscosidad	60,2 cPs ( $\pm 1\%$ )

**EJEMPLO 11:** Se analizó el tamaño medio de las gotículas de las fases oleosas internas, así como el reparto de frecuencias de los tamaños de las nanoemulsiones de los ejemplos 2-10, produciéndose los resultados reflejados en la tabla siguiente:

Tabla I

	% de las gotículas	tamaño
	100%	< 5,4 nm
25	99,8%	< 4,9 nm
	96,3%	< 4,5 nm
	75,7	< 4,1 nm
	52,8	< 3,8 nm
	22,6	< 3,5 nm
30	12,0	< 3,0 nm

**EJEMPLO 12:** Se sometieron muestras de las nanoemulsiones de los ejemplos 2-10 a las siguientes pruebas de stress:

- calentamiento a 120°C durante 0,5 horas;
- 35 - mantenimiento a 45°C durante 45 días;

- mantenimiento durante 45 días a temperatura ambiente en exposición directa al aire y a la luz;
- centrifugación a 16.000 g durante 5 horas;
- treinta ciclos de congelación/descongelación.

5                   Después de analizarse las muestras sometidas a los ensayos anteriormente descritos, pudo observarse que ninguna de ellas sufrió degradación o alteraciones en sus características físico-químicas o galénicas. Tampoco los principios activos disueltos en la fase oleosa sufrieron  
10 variaciones cualitativas o cuantitativas.

**REIVINDICACIONES**

1. Formulaci3n farmac3utica antiinflamatoria que contiene un principio activo antiinflamatorio y que presenta un pH fisiol3gicamente compatible caracterizada porque es una nanoemulsi3n que contiene
- 3 a 50% en peso de un solvente org3nico farmac3uticamente aceptable no miscible en agua de car3cter apolar y no-i3nico que constituye la fase interna de la nanoemulsi3n;
- 5 a 45% en peso de un agente surfactante no-i3nico farmac3uticamente aceptable;
- 5 a 30% en peso de un agente co-surfactante no-i3nico farmac3uticamente aceptable;
- 5 a 45% en peso de agua o de una soluci3n tamp3n farmac3uticamente aceptable;
- 0,01 a 1,0% en peso de un eut3mero de al menos un principio activo, quiral y sustancialmente hidrofinsoluble, que presenta un 3ndice Terap3utico igual o menor que 1/2,16 del 3ndice Terap3utico de su dist3mero correspondiente;
- 0 a 6,5% de al menos un excipiente complementario;
- en la que el principio activo est3 vehiculado en disoluci3n molecular en el solvente org3nico.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el solvente org3nico es al menos un ester de un 3cido graso saturado de ocho a diez 3tomos de carbono, y del glicerol, o mezclas de los mismos.
3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, caracterizada porque el solvente org3nico es un ester de 3cido capr3lico, un ester de 3cido c3prico, o mezclas de dichos 3steres.
4. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2,

caracterizado porque el solvente orgánico es tri-capril-caprato de glicerilo.

5. Formulación según la reivindicación 1,  
5 caracterizada porque el agente surfactante está constituido por mezclas de al menos un éster de un ácido graso saturado de ocho o diez átomos de carbono y de al menos un alcohol.

6. Formulación según la reivindicación 5,  
10 caracterizada porque el agente surfactante es una mezcla de un éster de ácido caprílico y éster de ácido cáprico con polietilenglicol y glicerol.

7. Formulación según la reivindicación 6,  
15 caracterizada porque el agente surfactante está compuesto por caprilo-capratos de glicerilo y polietilenglicol 8.

8. Formulación según la reivindicación 1,  
20 caracterizada porque el agente co-surfactante está constituido por al menos un éster de un ácido graso insaturado de 16 a 20 átomos de carbono, y un alcohol.

9. Formulación según la reivindicación 8,  
25 caracterizada porque el agente co-surfactante es al menos un dioleato de glicerilo.

10. Formulación según la reivindicación 8,  
caracterizada porque el agente co-surfactante es al menos un nonoxinol.

30 11. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente complementario es un antioxidante, un mucoadhesivo, ácido láctico o mezclas de los mismos.

35

12. Formulación según la reivindicación 11, caracterizada porque el antioxidante es vitamina E.
13. Formulación según la reivindicación 11, caracterizada porque el mucoadhesivo es Policarbophil ácido.
14. Formulación según la reivindicación 11, caracterizada porque el excipiente complementario comprende 0,3 a 2,5% de Policarbofil ácido y Vitamina E, y 2 a 4% de ácido láctico, referido todo al peso total de la nanoemulsión.
15. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el principio activo se selecciona entre el epímero R de Budesonida o el epímero S de Ibuprofeno.
16. Formulación según la reivindicación 1 para administración nasal, caracterizada porque comprende
- 0,2% de budesonida epímero R;
  - 23-37% de solvente orgánico;
  - 22-33% de agente surfactante;
  - 12-25% de agente co-surfactante;
  - 0,05% de Vitamina E;
  - solución tampón hasta 100%
17. Formulación según la reivindicación 1 para administración ótica, caracterizada porque comprende
- 0,2% de Budesonida epímero R; o
  - 0,5% de Ibuprofeno epímero S;
  - 38-45% de solvente orgánico;
  - 20% de agente surfactante;
  - 20% de agente co-surfactante;
  - 0,05% de Vitamina E;
  - solución tampón hasta 100%.

18. Formulación según la reivindicación 1 para administración tópica, caracterizada porque comprende
- 5 0,02-0,6% de Budesonida epímero R; o  
0,5% de Ibuprofeno epímero S;  
3-32% de solvente orgánico;  
26-42% de agente surfactante;  
14-65% de agente co-surfactante;  
0,05% de Vitamina E;  
10 2,0% de ácido láctico;  
solución tampón hasta 100%.
19. Formulación según la reivindicación 1 para administración como colirio, caracterizada porque comprende
- 15 0,075% de Budesonida epímero R;  
18-27% de solvente orgánico;  
20-30% de agente surfactante;  
19-26% de agente co-surfactante;  
1% de policarbofil ácido;  
20 0,05% de Vitamina E;  
solución tampón hasta 100%;
20. Formulación según la reivindicación 1 para administración como enema, caracterizada porque comprende
- 25 0,002% de Budesonida epímero R;  
5-26% de solvente orgánico;  
30-40% de agente surfactante;  
14-65% de agente co-surfactante;  
0,3% de policarbofil ácido;  
30 0,05% de Vitamina E;  
solución tampón hasta 100%.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 97/00238

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC <sup>6</sup> : A61K 9/107, A61K 31/19, A61K 31/57 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC <sup>6</sup> : A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 696452 A (LABORATORIOS CUSI, S.A.) 14 February 1996 (14.02.96) claims 1-5	1-15, 19
Y	WO 9426252 A (PHARMOS CORPORARION) 24 November 1994 (24.11.94) claims 1-21, 45, 50 claims 33-39	1-15 15-20
Y	EP 274870 A (T.I.L. MEDICAL, LTD) 20 July 1988 (20.07.88) claims 1-7	1-15
Y	WO 9405298 A (PHARMOS CORPORATION) 17 March 1994 (17.03.94) claims 13, 14	1-15, 19
A	EP 499399 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 19 August 1992 (19.08.92) claim 1	1
A	US 5104656 A (SETH et al.) examples 1-3	1-15, 18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
02 December 1997 (02.12.97)		05 December 1997 (05.12.97)
Name and mailing address of the ISA/  Facsimile No. S.P.T.O.		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
**PCT/ ES 97/00238**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 696452 A	14.02.96	ES 2094688 JP 8099867	16.01.97 16.04.96
WO 9426252 A	24.11.94	AU 6948094 EP 702552 US 5576016 JP 8511245	12.12.94 27.03.96 19.11.96 26.11.96
EP 274870 A	20.07.88	AU 8263987 DK 8706643 JP 63277617 ZA 8709479 US 4944949	23.06.88 19.06.88 15.11.88 30.08.89 31.07.90
WO 9405298 A	17.03.94	AU 3432593 EP 656779 US 5496811 JP 8508975	29.03.94 14.06.95 05.03.96 24.09.96
EP 499399 A	19.08.92	AU 1073092 NO 9200527 CA 2060833 FI 9200523 NZ 241547 JP 5058884 US 5210099 TW 225987 DE 69216650 ES 2096712	13.08.92 12.08.92 12.08.92 12.08.92 25.02.93 09.03.93 11.05.93 01.07.93 27.02.97 16.03.97
US 5104656 A	14.04.92	NONE	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°  
PCT/ES 97/00238

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>4</sup> A61K 9/107, A61K 31/19, A61K 31/57

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>4</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	EP 696452 A (LABORATORIOS CUSI, S.A.) 14.02.96 Reivindicaciones 1-5	1-15,19
Y	WO 9426252 A (PHARMOS CORPORATION) 24.11.94 Reivindicaciones 1-21, 45,50 Reivindicaciones 33-39	1-15 15-20
Y	EP 274870 A (T.I.L. MEDICAL, LTD) 20.07.88 Reivindicaciones 1-7	1-15
Y	WO 9405298 A (PHARMOS CORPORATION) 17.03.94 Reivindicaciones 13,14	1-15,19
A	EP 499399 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 19.08.92 Reivindicación 1	1
A	US 5104656 A (SETH et al.) Ejemplos 1-3	1-15,18

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" documentos anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional.

2 Diciembre 1997 (02.12.97)

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional

5 DIC 1997 (05.12.97)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional O.E.P.M.  
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
n° de fax +34 1 3495304

Funcionario autorizado  
Pilar Fernández Fernández  
n° de teléfono +34 1 3495352

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°  
PCT/ ES 97/00238

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 696452 A	14.02.96	ES 2094688 JP 8099867	16.01.97 16.04.96
WO 9426252 A	24.11.94	AU 6948094 EP 702552 US 5576016 JP 8511245	12.12.94 27.03.96 19.11.96 26.11.96
EP 274870 A	20.07.88	AU 8263987 DK 8706643 JP 63277617 ZA 8709479 US 4944949	23.06.88 19.06.88 15.11.88 30.08.89 31.07.90
WO 9405298 A	17.03.94	AU 3432593 EP 656779 US 5496811 JP 8508975	29.03.94 14.06.95 05.03.96 24.09.96
EP 499399 A	19.08.92	AU 1073092 NO 9200527 CA 2060833 FI 9200523 NZ 241547 JP 5058884 US 5210099 TW 225987 DE 69216650 ES 2096712	13.08.92 12.08.92 12.08.92 12.08.92 25.02.93 09.03.93 11.05.93 01.07.93 27.02.97 16.03.97
US 5104656 A	14.04.92	NINGUNO	